ITEM 106 : DEMENCE

- **Démence** =
. **Altération durable d'une ou plusieurs fonctions cognitives** (mémoire, attention, langage, gnosie, praxie, raisonnement, jugement…) et/ou **comportementales** (personnalité, affects, régulation des conduites sociales…)
. Entraînant une **altération de l'autonomie dans la vie quotidienne**
- **Déficit des fonctions cognitives acquis, global** et **chronique** chez une personne ayant un état de conscience normal
- Gradation de la sévérité selon son **retentissement dans la vie quotidienne** : légère, modérée ou sévère

Diagnostic	Circonstances de découverte	- **Plaintes concernant la mémoire**, venant du patient ou de l'entourage - **Dépression** - **Troubles du comportement** - **Perte d'indépendance fonctionnelle** - **Chutes** répétées - **Amaigrissement** ou **dénutrition** - **Examen des fonctions cognitives** à titre systématique chez le patient âgé
	Critères de diagnostic	A : Apparition de déficits cognitifs multiples : - **Altération de la mémoire** - **Perturbation cognitive** associée : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives B : **Altération significative du fonctionnement social ou professionnel,** avec un **déclin par rapport au niveau antérieur** C : Ne survenant pas de façon exclusive au cours d'une confusion mentale
	Détection en soin primaire	- **MMSE** : 18 questions, score de 0 à 30, normalement > 27, anormal si < **24** → l'interprétation dépend de l'âge et du niveau d'éducation du patient - Autres tests d'évaluation cognitive : **test de l'horloge, test Codex** (test avec 3 mot couplé à un test de l'horloge), **MIS** (*Memory Impairment Screen*), **test des 5 mots** → Adresser le patient à un spécialiste en cas de test anormal
	Evaluation en centre spécialisé	**Consultation « mémoire »** : **médecins spécialistes** (neurologues, gériatres) et **neuropsychologues** - Evaluation détaillée des fonctions cognitives par le neuropsychologue - Enquête étiologique basée sur l'examen clinique, l'imagerie cérébrale et la biologie
	Bilan étiologique	- Clinique : mode d'installation des troubles, mode évolutif, symptômes associés, examen clinique - Imagerie cérébrale : **IRM cérébrale**, ou **scanner cérébral** à défaut - **Bilan biologique** : . **NFS**, **glycémie**, **iono**, **calcémie**, **albuminémie**, **TSH**, **bilan rénal**, **CRP** ± selon contexte : **dosage B12/B9, bilan hépatique, sérologie syphilis, VIH, Lyme**… - **Evaluation neuropsychologique** - Autres en 2nd intention : **EEG, imagerie cérébrale isotopique (TEMP, TEP), marqueurs du LCR…**
Diagnostic différentiel	**Confusion mentale**	= Mode d'installation brutale, troubles de la vigilance associés : peut être un mode de découverte d'une démence → Recherche d'une démence à distance (6 mois) par un bilan neuropsychologique
	Plainte mnésique avec évaluation cognitive normale	- **Troubles anxieux** et/ou **dépression** : réévaluation après **3 mois** d'antidépresseurs - **Insomnie** - **Syndrome d'apnée du sommeil** - Cause iatrogène : **psychotrope, sédatif, anticholinergique**
	Déficit cognitif sans critères de démence	- **Déclin cognitif léger (MCI)** → 1/3 d'évolution vers une maladie d'Alzheimer
Cause	Maladie neuro-dégénérative (70-90%)	= Perte lente inexorable des cellules nerveuses, de causes multiples (principalement par protéinopathie), à distinguer du vieillissement cérébral normal - Principalement **maladie d'Alzheimer** (> **70%** des cas)
	Autres mécanismes	- **Carentiel** - **Métabolique** - **Vasculaire** - **Inflammatoire** - **Tumoral** - **Infectieux** - **Toxique** - **Traumatique…**

MALADIE D'ALZHEIMER

= 1ère cause de démence = 1 million de personnes en France : prévalence en augmentation, morbidité majeure, coût élevé

Physiopath

- Accumulation anormale de **protéines β-amyloïdes** en amas extracellulaires (**plaques amyloïdes = plaques séniles**) : surtout dans les **cortex cérébraux associatifs** (**préfrontaux, pariétaux** et **temporaux**), épargnant relativement le cortex visuel primaire (lobes occipitaux) et le cortex moteur (frontal ascendante)
- Accumulation anormale dans les prolongements neuronaux de **protéines TAU hyper-phosphorylées**, formant les **dégénérescences neuro-fibrillaires** : surtout dans les régions temporales internes, en particulier **l'hippocampe**
- **Perte des neurones** touchés par la dégénérescence neuro-fibrillaire → **atrophie des régions affectées**
- **Maladie d'Alzheimer familiale** : mutation du **gène de la préséniline 1 ou 2**, ou du **gène APP**

FdR

Les FDR ne sont pas identifiés dans leur ensemble. Retenir ceux en gras dans le tableau suivant :

FdR connus	FdR probables	Facteurs protecteurs
- Age avancé : augmentation exponentielle de la prévalence à partir 70 ans **- Bas niveau d'éducation** - **Susceptibilité génétique : antécédents familiaux, allèle ε4 du polymorphisme de l'apolipoprotéine E**	- Sexe féminin **- FDR cardiovasculaires** - Traumatisme crânien	- Activité physique - Haut niveau d'éducation - Activités mentales et sociales - Consommation modérée d'alcool - Régime méditerranéen - Traitement de l'HTA

Diagnostic

= Système de dépistage organisé dans les **centres de consultation Mémoires**, intégrés aux **Centres de mémoires de référence et de recherche (CMRR)**
- **Diagnostic pré-mortem** = diagnostic de probabilité → seul le diagnostic post-mortem est un diagnostic de certitude
- 5 arguments :
 . Arguments positifs **cliniques** : profil des troubles cognitifs
 . Arguments de **neuro-imagerie** positifs (atrophie hippocampique) et négatifs (absence de lésion autre)
 . Arguments négatifs par la pratique d'un **bilan biologique plasmatique**
 . ± Arguments positifs **d'imagerie métabolique**
 . ± Arguments positifs par **détection des biomarqueurs de la pathologie d'Alzheimer**
- 6e argument = **diagnostic génétique moléculaire** : dans les très rares cas de formes génétiques (< 1%), due à une mutation monogénique, autosomique dominante → à évoquer devant des atcds de démence du sujet jeune < 60 ans
→ En majorité, l'association d'arguments cliniques et d'imagerie cérébrale suffit pour un diagnostic de haute probabilité

C

Phase pré-démentielle

= **Trouble de la consolidation en mémoire épisodique**, par atteinte des régions temporales internes (hippocampe et cortex adjacent)
- **Plainte mnésique** : oubli à mesure, témoignant de l'incapacité à former un souvenir durable à partir d'un événement vécu (consolidation), minimisé par le patient (anosognosie)
- **Test des 5 mots** : incapacité à donner les 5 mots après un délai de quelques minutes, non amélioré par l'indiçage (mots non enregistrés)
- **Bilan neuropsychologique** (test de mémoire type rappel libre/rappel indicé à 16 items) : effondrement des capacités à rappeler les informations, non significativement amélioré par les indices de catégorie taxonomique, avec intrusions de mots n'appartenant pas à la liste

DD : **= Troubles pseudo-amnésiques** secondaire aux **troubles de l'attention** ou des **fonctions exécutives** : **dépression, trouble du sommeil, anxiété, prise de psychotropes excessive**…
- Difficultés à restituer les mots significativement aidé par l'indiçage

Phase démentielle

- **Autonomie significativement altérée** pour les gestes de la vie quotidienne
- **Trouble de l'orientation** : **temporelle** puis **spatiale**
- **Atteinte des fonctions instrumentales** (**aphaso-apraxo-agnosie**, avec apraxie **constructive** puis **idéatoire**) et des **fonctions exécutives**

Phase avancée

= **Démence sévère** : perte d'autonomie totale, survient en moyenne **7-8 ans** après les 1ers signes
- **Troubles de l'ensemble des fonctions cognitives** (jusqu'à la non-reconnaissance des proches)
- **Troubles du comportement** : **agitation, apathie, hallucinations, déambulation, troubles du sommeil et de l'appétit, trouble du contrôle sphinctérien**
- Autres signes : - **Epilepsie partielle ou généralisée, myoclonies**
 - **Trouble de la marche/posture** avec **chutes**
 - **Syndrome pyramidal** et **extra-pyramidal**

<table>
<tr><td rowspan="7">Diagnostic</td><td rowspan="6">PC</td><td colspan="2">→ Diagnostic incertain si : début brutal, déficit neurologique focalisé, épilepsie/trouble de marche précoce</td></tr>
<tr><td>Imagerie cérébrale</td><td>→ La pratique d'une IRM cérébrale est indispensable au diagnostic de maladie d'Alzheimer : élimine un processus expansif intracrânien ou une hydrocéphalie, détecte les lésions vasculaires, évalue visuellement l'atrophie des hippocampes
- Séquences : T2, T2 FLAIR, T2*, T1 coronale avec plan de coupe passant par l'hippocampe
- Signes positifs : atrophie hippocampique et cérébrale bilatérale et symétrique</td></tr>
<tr><td>Bilan biologique</td><td>- Bilan minimal : NFS, CRP, iono, créat, calcémie avec albuminémie, TSH, glycémie à jeun
± Selon le contexte : dosage B12/folates, sérologie syphilis, sérologie Lyme, sérologie VIH</td></tr>
<tr><td>Bio-marqueurs</td><td>= Dosage dans le LCS du taux de protéine β-amyloïde (Aβ42) et Tau hyperphosphorylé (Tau-p) : typiquement diminution massive d' Aβ42 et augmentation de Tau-p</td></tr>
<tr><td>Imagerie métabolique</td><td>= Scintigraphie de perfusion (à l'HMPAO) ou PET : hypoperfusion ou hypométabolisme des régions corticales associatives et temporales internes</td></tr>
<tr><td colspan="2">→ En pratique : le diagnostic se fait par l'évaluation neuropsychologique, l'IRM cérébrale et le bilan biologique plasmatique, la ponction lombaire et la scintigraphie étant réservées aux formes de diagnostic difficile</td></tr>
<tr><td rowspan="5">TTT</td><td colspan="3">→ Traitement purement symptomatique, peu efficace</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT médicamenteux</td><td rowspan="2">TTT des troubles cognitifs</td><td>Anti-cholinestérasique central</td><td>= Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE) :
- Donépézil (Aricept®) par voie orale
- Rivastigmine (Exelon®) par voie orale ou en patch
- Galantamine (Reminyl®) par voie orale</td></tr>
<tr><td>Antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate</td><td>- Mémantine (Ebixa®) par voie orale en cas de démence sévère</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Indications :
. Démence légère (MMS > 20) ou modérément sévère (MMS = 10 à 20) : IACE
. Démence sévère (MMS < 10) : mémantine
- Réévaluation tous les 6 mois, poursuite du traitement sur décision pluridisciplinaire après 1 an
- EI (anticholinestérasiques) :
. Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids
. Crampes musculaires, fasciculation
. Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire → ECG avant initiation, arrêt si trouble de conduction
- Initiation faite obligatoirement par un neurologue, un psychiatre ou un gériatre
- Efficacité : amélioration légère du déclin cognitif et des troubles comportementaux
→ Recommandation discutée devant leur faible efficacité (service médical rendu insuffisant) avec un risque d'effets indésirables non négligeable</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Limitation/arrêt des traitements aggravant les troubles cognitifs: psychotrope, anticholinergique…
- Neuroleptique en cas de trouble comportementaux : à éviter, sinon privilégier un neuroleptique atypique (clozapine, olanzapine, rispéridone) pour ne pas aggraver les troubles cognitifs</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mesures associées</td><td colspan="2">= Eviter le retrait social et l'absence de stimulation physique et cognitive, soutien des familles
- Hygiène de vie : activité physique quotidienne, sorties quotidiennes
- Prise en charge des facteurs aggravant curables : anémie, insuffisance cardiaque, insuffisance antéhypophysaire, médicament psychotrope, déficits sensoriels, hématome sous-dural…
- Thérapies non médicamenteuses : groupes de stimulation de la mémoire, orthophonie, ateliers d'art-thérapie, stimulation multisensorielle, thérapie assistée par des animaux de compagnie…
- Surveillance accrue de l'état nutritionnel à la phase de démence sévère (oubli des repas)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Sécurité et protection du malade</td><td colspan="2">- Risques liés à l'environnement : limiter les accidents domestiques
- Capacités du patient dans la bonne gestion des médicaments, administrative et financière
- Conduite automobile déconseillée
- Etat de santé physique et psychologique de l'aidant
- Mesure de protection médico-légale si nécessaire : mandat de protection future (au stade léger ou modéré), sauvegarde de justice, tutelle</td></tr>
</table>

Santé publique	Compensation du handicap	- **Aides humaines et intervention de tiers** : aide à domicile (auxiliaire de vie, aide-soignant), soutien psychologique des aidants, centres d'accueil de jour (médicalisé) ou centres d'activités (non médicalisés), séances d'orthophonie avec stimulation des fonctions cognitives - **Aides financières** : PEC 100% (**ALD n°15**), **APA** - **Institutionnalisation** quand le maintien à domicile est difficile : EHPAD ou service long séjour
	Aide spécifique	- **Gestionnaire de cas**, **MAIA** (**Maison pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer**) = seulement pour les cas difficiles : évaluation de la situation médico-sociale du patient et de son entourage afin **d'orienter le patient** selon ses besoins et d'essayer de le **maintenir à domicile**
	Plan Alzheimer	= Plan de santé publique depuis **2001** : - Soutien à la **recherche** clinique et fondamentale - Amélioration de l'organisation des **consultations mémoire** et de l'accès au diagnostic et aux soins - Développement de **systèmes d'aides pour les malades au domicile et leurs aidants** - Création de **structures de répit** et **d'unités spécifiques en institution** - Elaboration de **guides de bonne pratique clinique**

AUTRES DEMENCES DEGENERATIVES

Cause	**Dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT)**	= **Maladie de Pick** : **démence** par **troubles comportementaux** - Apparition insidieuse entre 50 et 60 ans (**10 ans** avant la maladie d'Alzheimer) - **Maladie héréditaire** dans **25 à 30%** des cas = mutation du gène codant la **protéine TAU** ou de la **progranuline** : autosomique dominante		
		C	Forme frontale	**= Syndrome frontal :** forme la plus fréquente - **Perte des convenances sociales** : familiarité excessive, impudeur, comportement… - **Trouble du contrôle des conduites personnelles** : alimentation, hygiène corporelle, urinaire… - **Perte d'intérêt pour les autres** : baisse de l'empathie, indifférence affective - Difficulté par le patient à percevoir et analyser ses symptômes : **anosognosie** - **Apathie** : diminution spontanée de l'initiative et des comportements volontaires
			Forme temporale	**= Aphasie primaire progressive** (autre mode de début possible) : - **Réduction progressive du langage** **- Stéréotypies verbales, palilalies, écholalies, persévérations**
			Signes associés	- Préservation de l'orientation temporo-spatiale et des praxies - Signes physiques : - **Réflexes archaïques** précoces - **Troubles sphinctériens** précoces - H**ypotension artérielle** et **variations tensionnelles**
		PC		- **IRM cérébrale** : atrophie du cortex frontal et du tissu sous-cortical entraînant un aspect « ballonisé » des cornes ventriculaires frontales - Autres examens (éliminant une autre cause) : **PL, scintigraphie de perfusion, bilan biologique**
		TTT		- **Anticholinestérasiques** proscrits : peut aggraver l'état de certains patients
	Démence à corps de Lewys	= Anomalies pathologiques identiques à la maladie de Parkinson (**synucléopathie**), mais siégeant principalement dans les régions associatives du cortex cérébral au lieu des noyaux gris centraux		
		C		= Présentation clinique initiale identique à une maladie d'Alzheimer ou de Parkinson : - **Syndrome parkinsonien akinéto-rigide** - **Troubles cognitifs** avec fluctuations majeurs - Signes associés : - **Hallucinations visuelles ou auditives**, **cauchemars** - **Troubles psychiatriques** (**dépression sévère, troubles psychotiques**) - **Hypersensibilité aux neuroleptiques** : aggravation du syndrome extrapyramidal et de l'état cognitif dès l'instauration de neuroleptiques
		PC		**- DAT-scan** (marqueurs des récepteurs dopaminergiques)
		TTT		= Mixte entre les thérapeutiques des maladies d'Alzheimer et Parkinson : **anticholinestérasique** (rivastigmine), **L-DOPA, clozapine** si troubles psychiatriques
	- **Maladie de Huntington** - **Démence cortico-basale**		- **Paralysie supra-nucléaire progressive** - **Sclérose en plaque**	

<table>
<tr><th colspan="4">DEMENCE SECONDAIRE</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Démence secondaire</td><td rowspan="3">Démence vasculaire</td><td colspan="2">= Lésions vasculaires par atteinte des petites artères, principalement favorisée par l'HTA ou le diabète : 2e cause de démence, isolée ou aggravant une maladie d'Alzheimer (démence mixte)
- Début souvent brutal avec aggravation par à-coups
- Troubles cognitifs : ralentissement idéatoire, troubles des fonctions exécutives, déficit mnésique avec troubles du rappel améliorés par l'indiçage (plainte mnésique moins sévère)
- Signes de focalisation précoces : signes moteurs et sensitifs, hémianopsie, syndrome pyramidal
- Syndrome pseudo-bulbaire : dysarthrie, dysphagie, rires/pleurs spasmodiques
- Troubles de la marche</td></tr>
<tr><td>PC</td><td>- IRM cérébrale : infarctus cérébraux, micro-lacunes disséminées des noyaux gris centraux, lésions étendues de la substance blanche périventriculaire (leucoaraïose), séquelles d'hémorragies</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>- PEC des FdRCV
± Anticholinestérasiques si démence mixte (galantamine)</td></tr>
<tr><td>Autres causes vasculaires</td><td colspan="2">- Hématomes intracérébraux multiples : angiopathie amyloïde…
- Encéphalopathie de Binswanger : lésion étendue de la substance blanche périventriculaire (leucoaraïose) chez un sujet hypertendu</td></tr>
<tr><td>Autres causes</td><td colspan="2">- Hypothyroïdie
- Trouble hydroélectrolytique chronique : hyponatrémie, hypo/hypercalcémie, hypoglycémie
- Carence en vitamine B12 ou en folates
- Infectieuse : syphilis, VIH avancé, LEMP, maladie de Whipple
- Hydrocéphalie à pression normale
- Hématome sous-dural chronique
- Tumeurs cérébrales : méningiome frontal…
- Auto-immune : neuro-lupus, neuro-sarcoïdose</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Encéphalopathie subaiguë</td><td colspan="3">→ A évoquer en cas de démence évoluant rapidement < 1 an</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Encéphalite limbique paranéoplasique à Ac anti-Hu
- Encéphalite auto-immune à Ac anti-R-NMDA : sujet jeune, Ac anti-R-NMDA dans le LCR</td></tr>
</table>